



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 447 013 A1**

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 91250069.1

51 Int. Cl.<sup>5</sup> **C07C 311/13, C07C 311/21, C07C 311/08, A61K 31/18**

22 Anmeldetag: 12.03.91

30 Priorität: 12.03.90 DE 4008179

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.09.91 Patentblatt 91/38

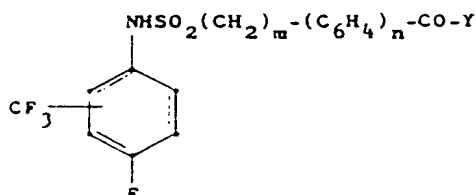
94 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

71 Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Berlin und Bergkamen**  
**Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11**  
**W-1000 Berlin 65(DE)**

72 Erfinder: **Gries, Heinz, Dr.**  
**Helmstedter Strasse 19**  
**W-1000 Berlin 31(DE)**  
**Erfinder: Niedballa, Ulrich, Dr.**  
**Gosslerstrasse 28A**  
**W-1000 Berlin 33(DE)**  
**Erfinder: Weinmann, Hanns-Joachim, Dr.**  
**Westhofener Weg 23**  
**W-1000 Berlin 38(DE)**  
**Erfinder: Bauer, Hans, Dr.**  
**Wendelsteinweg 24**  
**W-1000 Berlin 42(DE)**

54 **Fluorbenzolsulfonamide.**

57 Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I



(I),

worin

m für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4,

n für die Ziffern 0 oder 1 und

Y für den Rest einer Aminocarbon- oder Aminosulfonsäure

stehen, mit der Maßgabe, daß m und n nicht gleichzeitig für die Ziffer 0 stehen sollen und gewünschtenfalls die Säuregruppen in Form ihrer Amide oder in Form von Salzen mit organischen oder anorganischen Basen vorliegen, sind als NMR-Diagnostika geeignet.

EP 0 447 013 A1

bedarf es einer Bezugs(Referenz)-Linie. Diese Frequenzlinie kann das  $^1\text{H}$ -Signal, ein externer F-Standard bzw. eine sich nicht verändernde F-Linie, die sich ebenfalls in dem zu vermessenden Areal befindet, sein. Diese Referenzlinie kann sich in einem anderen, ähnlich verteilenden Molekül oder vorzugsweise in dem als Indikator benutzten Molekül selbst befinden. Die günstigste Situation liegt im letztgenannten Fall vor, da hierbei nur eine Substanz appliziert wird und keinerlei Probleme mit Suszeptibilitätseffekten auftreten, so daß eine zweifelsfreie Zuordnung der Signale möglich ist.

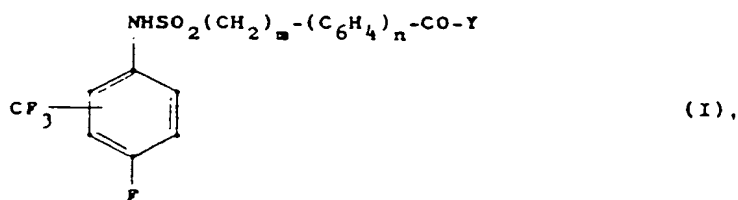
Es besteht daher ein Bedarf, geeignete Verbindungen zu finden, die auf eine Veränderung des pH-Werts mit einer veränderten Meßgröße (Resonanzfrequenz) im NMR-Spektrum bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Referenzlinie reagieren. Weiterhin müssen diese Verbindungen bzw. die diese Verbindungen enthaltenden diagnostischen Mittel folgende Eigenschaften aufweisen:

- a) eine große chemische Verschiebung pro pH-Einheit;
- b) geeignete pK-Werte für in-vivo-Messungen;
- c) eine für die Diagnostik geeignete Pharmakokinetik;
- d) eine für eine Messung genügend hohe Anreicherung in den Zielorganen;
- e) gute Verträglichkeit und geringe Toxizität;
- f) metabolische Stabilität;
- g) hohe chemische Stabilität und Lagerfähigkeit;
- h) gute Wasserlöslichkeit.

Die bisher (und nur für in-vitro-Untersuchungen!) beschriebenen Verbindungen (Annals of the New York Academy of Science, S.M. Cohen, Ed. 1987, 508 33) erfüllen diese Voraussetzungen nicht. So ist mit ihnen z.B. eine genauere pH-Bestimmung als mit  $^{31}\text{P}$  nicht möglich, da die pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung zu gering ist ( $\leq 1$  ppm/pH) und/oder ihre pH-Werte liegen außerhalb des physiologischen Bereichs und/oder ihre Resonanzfrequenzen sind nicht nur vom pH sondern auch von der Feldstärke abhängig. Auch sind die beschriebenen Verbindungen auf Grund ihrer schlechten Verträglichkeit für einen tierexperimentellen oder gar klinischen Einsatz nicht geeignet.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, Verbindungen und Mittel, die die oben genannten Eigenschaften aufweisen, zur Verfügung zu stellen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I



worin

m für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4,

n für die Ziffern 0 oder 1 und

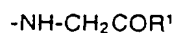
Y für den Rest einer Aminocarbon- oder Aminosulfonsäure

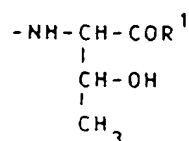
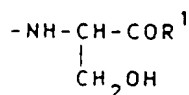
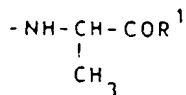
stehen mit der Maßgabe, daß m und n nicht gleichzeitig für die Ziffer 0 stehen sollen und gewünschtenfalls die Säuregruppen in Form ihrer Amide oder in Form von Salzen mit organischen oder anorganischen Basen vorliegen,

überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR-Diagnostika eignen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Verbindungen mehr als eine Säuregruppe im Molekül, so können sowohl alle (vgl. Beispiel 10) als auch nur eine (vgl. Beispiel 55) der Säuregruppen in Form ihrer Amide oder Salze vorliegen.

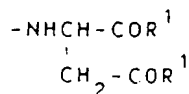
Als Aminocarbon- und Aminosulfonsäuren (bzw. deren Amide) sind sowohl deren natürliche als auch synthetische Vertreter geeignet. Beispielfhaft genannte Reste Y seien





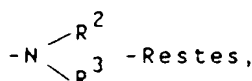
5

10



mit  $R^1$  in der Bedeutung einer Hydroxygruppe oder eines

20



worin

25  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls durch 1 bis 5 Hydroxy- oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine Aryl- oder Aralkylgruppe, oder

$R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Stickstoff einen gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthaltenden gesättigten oder ungesättigten Fünf- oder Sechsring

30 bedeuten,

steht.

Als Alkylsubstituenten  $R^2$  und  $R^3$  kommen gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige oder cyclische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 16 C-Atomen, vorzugsweise gesättigte Kohlenwasserstoffe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, in Betracht, die gegebenenfalls durch 1 bis 5 Hydroxy- oder niedere Alkoxygruppen substituiert sind.

35 Niedere Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und insbesondere Methoxy- und Ethoxygruppen umfassen.

Als gegebenenfalls substituierte Alkylgruppen seien beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Hydroxymethyl-, 1-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxyethyl-, Z-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl-, 1-(Hydroxymethyl)-ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Propenyl-, Isopropenyl-, 2- und 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, Butyl-, Isobutenyl-, 2-, 3- und 4-Hydroxybutyl-, 2-, 3- und 4-Hydroxy-2-methylbutyl-, 2- und 3-Hydroxy-isobutyl-, 2,3,4-Trihydroxybutyl-, Cyclohexyl-, Pentyl-, Hexyl-, Bis- und Tris(hydroxymethyl)methyl-, 2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl-, 2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl-, 1,3,4-trihydroxybutyl-2- und 2-Methoxyethylgruppe genannt.

45 Bevorzugt sind unsubstituierte Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie zum Beispiel die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl- und Hexylgruppe. Ferner sind bevorzugt mono- und poly-hydroxysubstituierte Alkylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 4 Hydroxygruppen, wie zum Beispiel 2- und 3-Hydroxypropyl-, 1,3-Dihydroxyisopropyl-, 1-(Hydroxymethyl)-ethyl-, Bis- und Tris(hydroxymethyl)methyl-, 2,3-Dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl-, 2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl und vorzugsweise 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethyl-, 2,3-Dihydroxypropyl und 2,3,4-Trihydroxybutyl.

Steht  $R^2$  bzw.  $R^3$  für eine Aryl- oder Aralkylgruppe, so ist die Phenyl- bzw. Benzylgruppe bevorzugt.

Der durch  $R^2$  und  $R^3$  unter Einschluß des Amid-Stickstoffs gebildete heterocyclische 5- oder 6-Ring kann gesättigt oder ungesättigt sein und gegebenenfalls ein Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthalten.

50 Als geeignete Heterocyclen seien beispielhaft genannt: der Pyrrolidinyl-, Piperidyl-, Pyrazolidinyl-, Piperidinyl-, Pyrrolinyl-, Pyrazolinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, Imidazolidinyl-, Oxazolidinyl-, Thiazolidinyl-Ring.

Bevorzugte Schutzgruppen sind Ethergruppen wie z.B. die Benzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4-Nitrobenzyl-, Di- und Triphenylmethyl-, Trimethylsilyl-, Dimethyl-t-butylsilyl-, Diphenyl-t-butylsilylgruppe.

Die Hydroxygruppen können auch z.B. als THP-Ether,  $\alpha$ -Alkoxyethylether, MEM-Ether oder als Ester mit aromatischen oder aliphatischen Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure oder Benzoesäure, vorliegen. Im Falle von Polyolen können die Hydroxygruppen auch in Form von Ketalen mit z.B. Aceton, Acetaldehyd, Cyclohexanon oder Benzaldehyd geschützt sein.

Die Abspaltung der Hydroxy-Schutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. im Falle eines Benzylethers, durch reduktive Spaltung mit Lithium-Ammoniak oder durch hydrogenolytische Spaltung in Gegenwart von z.B. Palladium-Kohle, im Falle eines Esters z.B. durch alkalische Verseifung in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 bis 50 °C bzw. bei tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure, sowie im Falle einer Ether- oder Ketalspaltung durch Säurebehandlung mit Hilfe von z.B. Kationenaustauschern, Trifluoressigsäure oder Mineralsäuren (siehe z.B. "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley and Sons 1981).

Als Beispiel für eine aktivierte Carboxylgruppe seien Anhydrid, p-Nitrophenylester und Säurechlorid genannt.

Die Umsetzung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel II mit den Verbindungen der allgemeinen Formel III H-Y' bzw. der so erhaltenen Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I, worin Y für den Rest einer Aminocarbon- oder Aminosulfonsäure steht, mit Aminen der allgemeinen Formel IV  $\text{HNR}^{2'}\text{R}^{3'}$  erfolgt nach literaturbekannten Methoden, z.B. in Gegenwart von Reagenzien wie Carbodiimid, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), (z.B. Am. Soc 81, 890) in aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylformamid, Dioxan, Dichlormethan oder deren Gemische bei Temperaturen von -10 °C bis 100 °C, vorzugsweise -10 °C bis Raumtemperatur, innerhalb von 1 bis 24, vorzugsweise 2 bis 12 Stunden.

Die Knüpfung der Amidbindungen kann auch durch Aminolyse von aktivierten Carboxylgruppen mit Verbindungen der allgemeinen Formel III bzw. IV erfolgen.

So erfolgt die Aminolyse von z.B. Estern in flüssiger Phase, z.B. in einem geeigneten höhersiedenden Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid. Die Reaktionstemperaturen liegen bei etwa 20 °C - 200 °C, wobei Temperaturen von 100 °C - 180 °C bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 2 Stunden und 2 Tagen, wobei Reaktionszeiten zwischen 4 Stunden und 36 Stunden bevorzugt sind.

Darüber hinaus können alle dem Fachmann bekannten Methoden zur Umwandlung von Carboxylgruppen in Amidgruppen zur Synthese der erfindungsgemäßen Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I herangezogen werden, so z.B. die Methode nach Krejcarek und Tucker, Biochem. Biophys. Res. Commun. 77, 581 (1977) über gemischte Anhydride.

Als geeignete Amine der allgemeinen Formel IV seien beispielsweise genannt: Dimethylamin, Diethylamin, Di-n-propylamin, Diisopropylamin, Di-n-butylamin, Diisobutylamin, Di-sek.-butylamin, N-Methyl-n-propylamin, Dioctylamin, Dicyclohexylamin, N-Ethylcyclohexylamin, Diisopropenylamin, Benzylamin, Anilin, 4-Methoxyanilin, 4-Dimethylaminoanilin, 3,5-Dimethoxyanilin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin, N-(Hydroxymethyl)-piperazin, Piperazinoessigsäureisopropylamid, N-(Piperazinomethylcarbonyl)morpholin, N-(Piperazinomethylcarbonyl)pyrrolidin, 2-(2-Hydroxymethyl)piperidin, 4-(2-Hydroxyethyl)-piperidin, 2-Hydroxymethylpiperidin, 4-Hydroxymethylpiperidin, 2-Hydroxymethylpyrrolidin, 3-Hydroxy-piperidin, 4-Hydroxypiperidin, 3-Hydroxy-pyrrolidin, 4-Piperidon, 3-Pyrrolin, Piperidin-3-carbonsäureamid, Piperidin-4-carbonsäureamid, Piperidin-3-carbonsäurediethylamid, Piperidin-4-carbonsäuredimethylamid, 2,6-Dimethylpiperidin, 2,6-Dimethylmorpholin, N-Acetyl-piperazin, N-(2-Hydroxy-propionyl)-piperazin, N-(3-Hydroxy-propionyl)-piperazin, N-(Methoxyacetyl)-piperazin, 4-(N-Acetyl,N-methylamino)-piperidin, Piperidin-4-carbonsäure-(3-oxapentamethylen)amid, Piperidin-3-carbonsäure-(3-oxapentamethylen)-amid, N-(N',N'-Dimethyl-carbamoyl)piperazin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Oxazolidin, Thiazolidin, 2,3-Dihydroxypropylamin, N-Methyl-2,3-dihydroxypropylamin, 2-Hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethylamin, N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-amin, N-Methyl-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexylamin, 6-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepin-5-ol, 2-Hydroxyethylamin, 2-Amino-1,3-propandiol, Diethanolamin, Ethanolamin.

Die Polyhydroxyalkylamine können vorteilhafterweise auch in geschützter Form zur Reaktion eingesetzt werden, z.B. als O-Acylderivate oder als Ketale. Dies gilt besonders dann, wenn diese Derivate bequemer und billiger herstellbar sind als die Polyhydroxyalkylamine selbst. Ein typisches Beispiel ist das 2-Amino-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol, das Acetonid des 1-Amino-2,3,4-trihydroxybutans, hergestellt nach DE-OS 31 50 917.

Die nachträgliche Entfernung der Schutzgruppen ist problemlos und kann z.B. durch Behandlung mit einem sauren Ionenaustauscher in wäßrig-ethanolischer Lösung erfolgen.

Die Synthese der Edukte der allgemeinen Formel II erfolgt in an sich bekannter Weise (Houben-Weyl,

$\mu\text{mol/kg}$  bis  $10 \text{ mmol/kg}$  Körpergewicht eine problemlose Bestimmung der Veränderung der chemischen Verschiebung des  $^{19}\text{F}$ -Signals im Verhältnis zum Referenzsignal (z.B. einer intramolekularen  $\text{CF}_3$ -Gruppe) und damit des pH-Wertes. Die applizierte Lösung verteilt sich rasch im Organismus und ist somit in der Lage, Bereiche unterschiedlichen pH-Wertes nachzuweisen. Durch eine entsprechende Dosierung kann darüber hinaus eine Veränderung des pH-Wertes und damit gegebenenfalls ein therapeutischer Effekt bewirkt werden.

Um kleine Änderungen des pH-Wertes aufzeigen zu können, sind die Verbindungen von Vorteil, deren pK-Wert in der Nähe des biologischen bzw. pathologischen pH-Wertes des interessierenden Gewebes ist. In der Regel sind diejenigen Verbindungen von besonderem Interesse, deren pK-Wert zwischen 2 und 9, vorzugsweise zwischen 6 und 8, liegt. Verbindungen, die den pH-Wert des Magen-Darm-Traktes aufzeigen, haben vorteilhafterweise einen pK zwischen 2 und 8. Da die größte Genauigkeit der pH-Bestimmung im Bereich der größten Veränderung der chemischen Verschiebung pro Einheit, also beim pK-Wert der jeweiligen Verbindung, vorliegt, ist eine sehr gute Analyse biologischer Vorgänge möglich. So liegt der pH des Blutes bei etwa 7.2 - 7.4; pathologische Bereiche können einen veränderten pH-Wert haben, der z.B. bis auf 4.0 oder niedriger sinken kann.

Für die Darstellung der Nierenfunktion bzw. Analyse des Primär- und Sekundärharns sind Verbindungen mit einem pK-Wert zwischen 5 und 7 von Vorteil, da der pH-Wert des Urins in der Regel unter dem des Blutes liegt. Für die Bestimmung des intragastralen pH-Wertes sind die Verbindungen von Vorteil, die eine Veränderung der chemischen Verschiebung zwischen pH 2 und 6 am deutlichsten zeigen, da der pH-Wert des Magensaftes zwischen fast 1 und 7 stark schwanken kann.

Durch die Verwendung der sehr gut verträglichen neuartigen fluorierten Meßsonden ist es somit möglich geworden, in kleineren Volumina (z.B.  $10 \text{ ccm}$ ) orts aufgelöste Spektroskopie durchzuführen und physiologisch wichtige Parameter wie z.B. den pH-Wert präzise in kurzer Meßzeit ohne Störung bzw. Überlagerung durch andere Moleküle zu bestimmen.

Für ein in-vivo Imaging (NMR-Bildgebung) sind die genannten Verbindungen ebenfalls geeignet. Hierbei werden nicht nur die Informationen der veränderten chemischen Verschiebung bildlich dargestellt, sondern es werden die lokalen Konzentrationen der fluorierten Verbindungen durch die in der MRT üblichen Aufnahmesequenzen in einem Imaging wiedergegeben. Der Vorteil des  $^{19}\text{F}$ -Imaging gegenüber der  $^1\text{H}$ -Tomographie beruht darin, daß die Verteilung des Pharmakons direkt ohne Überlagerung durch störende Strukturen dargestellt werden kann.

So gelingt z.B. eine hervorragende Kontrastierung des renalen Ausscheidungssystems (Niere, Ureter, Blase) nach intravenöser Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen, welche in einer Dosis von  $5 \mu\text{mol/kg}$  bis  $20 \text{ mmol/kg}$ , vorzugsweise von  $0,1 \text{ mmol/kg}$  bis  $5 \text{ mmol/kg}$ , appliziert werden. Hierbei wurde überraschenderweise auch gefunden, daß die zusätzliche Injektion einer paramagnetischen Verbindung (z.B.  $\text{GdDTPA/Dimeglumin}$ ) in einer Dosis von  $1 \mu\text{mol/kg}$  bis  $2 \text{ mmol/kg}$ , vorzugsweise von  $50 \mu\text{mol/kg}$  bis  $500 \mu\text{mol/kg}$ , zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität führt.

Gekoppelt an Makromoleküle, zum Beispiel monoklonale Antikörper, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch Verwendung als organ- und tumorspezifische Therapeutika und Diagnostika finden.

Ist in den erfindungsgemäßen Verbindungen das  $^{18}\text{F}$ -Isotop enthalten, dann sind diese als Diagnostika für die Positronenemissions-Tomographie (PET) geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch gegen alle bakteriellen Infektionen, die chemotherapeutisch mit Sulfonamiden zu behandeln sind, einzusetzen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

#### Beispiel 1

2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-essigsäure

a) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-essigsäureethylester

In  $100 \text{ ml}$  Dimethylformamid werden  $1,561 \text{ g}$  ( $5 \text{ mmol}$ ) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure,  $700 \text{ mg}$  ( $5 \text{ mmol}$ ) Glycinethylester Hydrochlorid und  $766 \text{ mg}$  ( $5 \text{ mmol}$ ) Hydroxybenzotriazol. Hydrat gegeben und unter Rühren auf  $-12^\circ$  abgekühlt. Dann gibt man  $506 \text{ mg}$  ( $5 \text{ mmol}$ ) Triethylamin dazu, läßt 10 Minuten rühren und versetzt mit  $1,03 \text{ g}$  ( $5 \text{ mmol}$ ) Dicyclohexylcarbodiimid. Man läßt auftauen und rührt über Nacht. Der Feststoff wird abgesaugt und man engt im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert.

Ausbeute:  $1,932 \text{ g}$  ( $77,7 \% \text{ d. Theorie}$ ).

Schmelzpunkt:  $128 - 30^\circ \text{C}$ .

Analyse:  $C_{11}H_{10}F_4N_2O_5S$  (358,26)

C 36,88 H 2,81 F 21,21 N 7,82 O 22,33 S 8,95 Ber.

C 36,82 H 3,01 F 21,01 N 7,78 O - S 8,83 Gef.

### Beispiel 3

2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

a) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure-methylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,29 g (10,93 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 1,70 g (10,93 mmol) L-Serin-methylester Hydrochlorid, 1,67 g (10,93 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat sowie 1,11 g (10,93 mmol) Triethylamin und 2,26 g (10,93 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Ethanol eluiert. Sie kristallisiert beim Einengen.

Ausbeute: 3,44 g (78,2 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 143 - 45 °C.

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_6S$  (402,32)

C 38,81 H 3,51 F 18,89 N 6,96 O 23,86 S 7,97 Ber.

C 39,00 H 3,45 F 18,80 N 6,92 O - S 8,07 Gef.

b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 1,91 g (4,75 mmol) des unter Beispiel 3a hergestellten Esters mit 5,94 ml (11,88 mmol) 2N Natronlauge in 20 ml Dioxan verseift. Man erhält nach analoger Aufarbeitung einen Feststoff, der aus Essigester/Hexan umkristallisiert wird. Die Ausbeute an der Titelverbindung beträgt 1,49 g (80,7 % d. Theorie).

Schmelzpunkt: 145 - 47 °C.

Analyse:  $C_{12}H_{12}F_4N_2O_6S$  (388,29)

C 37,12 H 3,12 F 19,57 N 7,21 O 24,72 S 8,26 Ber.

C 37,02 H 3,16 F 19,75 N 7,19 O - S 8,42 Gef.

### Beispiel 4

2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

a) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure-methylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,29 g (10,93 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 1,70 g (10,93 mmol) L-Serin-methylester Hydrochlorid, 1,67 g (10,93 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat sowie 1,11 g (10,93 mmol) Triethylamin und 2,26 g (10,93 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,17 g (72,1 % d. Theorie)

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_6S$  (402,32)

C 38,81 H 3,51 F 18,89 N 6,96 O 23,86 S 7,97 Ber.

C 39,09 H 3,55 F 18,77 N 7,18 O - S 7,99 Gef.

ster eluiert.

Ausbeute: 2,99 g (74,6 % d. Theorie)

Analyse:  $C_{14}H_{10}F_4N_2O_5S$  (400,35)

C 42,00 H 4,03 F 18,98 N 7,00 O 19,98 S 8,01 Ber.

C 41,83 H 4,11 F 18,90 N 7,07 O - S 7,89 Gef.

b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-methyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,203 g (8 mmol) des unter 6a hergestellten Esters mit 10 ml (20 mmol) 2N Natronlauge in 40 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,418 g (81,2 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{12}H_{12}F_4N_2O_5S$  (372,29)

C 38,72 H 3,25 F 20,41 N 7,52 O 21,49 S 8,61 Ber.

C 38,81 H 3,20 F 20,33 N 7,47 O - S 8,52 Gef.

Beispiel 7

2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

a) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäureethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,012 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 1,736 g (10 mmol) L-Threoninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Ethanol eluiert.

Ausbeute: 3,41 g (79,2 % d. Theorie)

Analyse:  $C_{15}H_{18}F_4N_2O_6S$  (430,37)

C 41,86 H 4,22 F 17,66 N 6,51 O 22,31 S 7,45 Ber.

C 41,95 H 4,30 F 17,55 N 6,46 O - S 7,42 Gef.

b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 4b werden 1,72 g (4 mmol) des unter 7a hergestellten Esters mit 4,5 ml (9 mmol) 2N Bariumhydroxidlösung in 20 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise zu 2b auf und erhält 1,20 g (74,6 % d. Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_6S$  (402,32)

C 38,81 H 3,51 F 18,89 N 6,96 O 23,86 S 7,97 Ber.

C 38,73 H 3,45 F 18,96 N 7,03 O - S 7,90 Gef.

Beispiel 8

3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-3-carboxy-propionsäure

a) 3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-3-methoxycarbonyl-propionsäuremethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,012 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylp-

henyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 2,257 g (10 mmol) Iminodiessigsäurediethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Ethanol eluiert.

Ausbeute: 4,035 g (85,4 % der Theorie)

Analyse:  $C_{17}H_{20}F_4N_2O_7S$  (472,41)

C 43,22 H 4,27 F 16,09 N 5,93 O 23,71 S 6,79 Ber.

C 43,20 H 4,35 F 16,00 N 5,98 O - S 6,85 Gef.

#### b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylimino}-diessigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,307 g (7 mmol) des unter 10a hergestellten Esters mit 12 ml (24 mmol) 2N Natronlauge in 40 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,436 g (83,6 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{12}F_4N_2O_7S$  (416,30)

C 37,51 H 2,91 F 18,25 N 6,73 O 26,90 S 7,70 Ber.

C 37,38 H 3,00 F 18,18 N 6,80 O - S 7,59 Gef.

pKa (37 °C): 6,68 ppm/pH: 4,94 LD<sub>50</sub> [mmol/kg], Maus:  $\leq 7,5$

#### Beispiel 11

##### 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-essigsäure

##### a) 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-essigsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,396 g (10 mmol) Glycinethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,69 g (82,3 % d. Theorie)

Analyse:  $C_{18}H_{16}F_4N_2O_5S$  (448,39)

C 48,22 H 3,60 F 16,95 N 6,25 O 17,84 S 7,15 Ber.

C 48,15 H 3,71 F 16,87 N 6,20 O - S 7,20 Gef.

##### b) 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,139 g (7 mmol) des unter Beispiel 11a hergestellten Esters mit 8 ml (16 mmol) 2N Natronlauge in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet wie unter Beispiel 2b beschrieben auf und erhält 2,369 g (80,5 % d. Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{16}H_{12}F_4N_2O_5S$  (420,34)

C 45,72 H 2,88 F 18,08 N 6,66 O 19,03 S 7,63 Ber.

C 45,81 H 2,97 F 18,01 N 6,58 O - S 7,55 Gef.

#### Beispiel 12

##### 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-essigsäure



## a) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-essigsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3.633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1.396 g (10 mmol) Glycinethylester Hydrochlorid, 1.531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1.012 g (10 mmol) Triethylamin und 2.063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3.448 g (76.9 % der Theorie)

Analyse:  $C_{18}H_{16}F_4N_2O_5S$  (448,39)

C 48,22 H 3,60 F 16,95 N 6,25 O 17,84 S 7,15 Ber.

C 48,33 H 3,72 F 17,04 N 6,33 O - S 7,04 Gef.

## b) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,69 g (6 mmol) des unter Beispiel 14a hergestellten Esters mit 6,5 ml (13 mmol) 2N Natronlauge in 25 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 1,977 g (78.4 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{16}H_{12}F_4N_2O_5S$  (420,34)

C 45,72 H 2,88 F 18,08 N 6,66 O 19,03 S 7,63 Ber.

C 45,80 H 2,95 F 18,01 N 6,59 O - S 7,60 Gef.

## Beispiel 15

## 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure

## a) 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäureethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3.633 g (10 mmol) 4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1.536 g (10 mmol) L-Alaninethylester Hydrochlorid, 1.531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1.012 g (10 mmol) Triethylamin und 2.063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3.672 g (79.4 % der Theorie)

Analyse:  $C_{19}H_{18}F_4N_2O_5S$  (462,42)

C 49,35 H 3,92 F 16,43 N 6,06 O 17,30 S 6,93 Ber.

C 49,29 H 3,98 F 16,45 N 6,11 O - S 6,88 Gef.

## b) 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3.237 g (7 mmol) des unter Beispiel 15a hergestellten Esters mit 7,5 ml (15 mmol) 2N Natronlauge in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2.399 g (78.9 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{17}H_{14}F_4N_2O_5S$  (434,37)

C 47,01 H 3,25 F 17,49 N 6,45 O 18,42 S 7,38 Ber.

C 46,93 H 3,32 F 17,44 N 6,51 O - S 7,30 Gef.

## Beispiel 16

## Beispiel 18

## 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure

## a) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäureethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,536 g (10 mmol) L-Alaninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,796 g (82,1 % der Theorie)

Analyse:  $C_{19}H_{18}F_4N_2O_5S$  (462,42)

C	49,35	H	3,92	F	16,43	N	6,06	O	17,30	S	6,93	Ber.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	-------	---	------	------

C	49,47	H	3,97	F	16,48	N	6,03	O	-	S	6,90	Gef.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	---	---	------	------

## b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,70 g (8 mmol) des unter Beispiel 18a hergestellten Esters mit 8,5 ml (17 mmol) 2N Natronlauge in 35 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,804 g (80,7 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{17}H_{14}F_4N_2O_5S$  (434,37)

C	47,01	H	3,25	F	17,49	N	6,45	O	18,42	S	7,38	Ber.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	-------	---	------	------

C	46,92	H	3,32	F	17,54	N	6,51	O	-	S	7,29	Gef.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	---	---	------	------

## Beispiel 19

## 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

## a) 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäuremethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,556 g (10 mmol) L-Serinmethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,478 g (74,9 % der Theorie)

Analyse:  $C_{18}H_{16}F_4N_2O_6S$  (464,39)

C	46,56	H	3,47	F	16,36	N	6,03	O	20,67	S	6,90	Ber.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	-------	---	------	------

C	46,62	H	3,54	F	16,30	N	6,09	O	-	S	6,87	Gef.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	---	---	------	------

## b) 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 4b werden 2,786 g (6 mmol) des unter Beispiel 19a hergestellten Esters mit 6,5 ml (13 mmol) 2N Bariumhydroxydlösung in 25 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,119 g (78,4 % der Theorie) der Titelverbindung.

## b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 4b werden 3,251 g (7 mmol) des unter Beispiel 21a hergestellten Esters mit 8 ml (16 mmol) 2N Bariumhydroxidlösung in 35 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,465 g (78,2 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{17}H_{14}F_4N_2O_6S$  (450,37)

C 45,34 H 3,13 F 16,87 N 6,22 O 21,32 S 7,12 Ber.

C 45,30 H 3,18 F 16,81 N 6,27 O - S 7,09 Gef.

## Beispiel 22

## 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure

## a) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,012 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 1,536 g (10 mmol) L-Alaninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,055 g (76,3 % der Theorie)

Analyse:  $C_{14}H_{16}F_4N_2O_5S$  (400,35)

C 42,00 H 4,03 F 18,98 N 7,00 O 19,98 S 8,01 Ber.

C 41,88 H 4,09 F 19,91 N 7,02 O - S 8,05 Gef.

## b) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-methyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,003 g (7,5 mmol) des unter Beispiel 22a hergestellten Esters mit 8 ml (16 mmol) 2N Natronlauge in 35 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,195 g (78,6 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{12}H_{12}F_4N_2O_5S$  (372,29)

C 38,72 H 3,25 F 20,41 N 7,52 O 21,49 S 8,61 Ber.

C 38,68 H 3,29 F 20,35 N 7,44 O - S 8,53 Gef.

## Beispiel 23

## 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

## a) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäureethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,012 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 1,736 g (10 mmol) L-Threoninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,391 g (78,8 % der Theorie)

Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,27 g (81,9 % der Theorie)

Analyse:  $C_{14}H_{16}F_4N_2O_5S$  (400,35)

C 42,00 H 4,03 F 18,98 N 7,00 O 19,98 S 8,01 Ber.

C 41,95 H 4,10 F 18,89 N 7,10 O - S 8,06 Gef.

#### b) 3-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-propionsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,522 g (6,3 mmol) des unter Beispiel 25a hergestellten Esters mit 7 ml (14 mmol) 2N Natronlauge in 25 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 2b aufgearbeitet und man erhält 1,872 g (79,8 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{12}H_{12}F_4N_2O_5S$  (372,29)

C 38,72 H 3,25 F 20,41 N 7,52 O 21,49 S 8,61 Ber.

C 38,77 H 3,30 F 20,44 N 7,48 O - S 8,60 Gef.

### Beispiel 26

#### 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylimino}-diessigsäure

##### a) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure-diethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,012 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-essigsäure, 2,257 g (10 mmol) Iminodiessigsäurediethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,812 g (80,7 % der Theorie)

Analyse:  $C_{17}H_{20}F_4N_2O_7S$  (472,41)

C 43,22 H 4,27 F 16,09 N 5,93 O 23,71 S 6,79 Ber.

C 43,27 H 4,34 F 16,03 N 5,88 O - S 6,72 Gef.

##### b) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylimino}-diessigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,307 g (7 mmol) des unter Beispiel 26a hergestellten Esters mit 12 ml (24 mmol) 2N Natronlauge in 35 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 2b aufgearbeitet und man erhält 2,404 g (82,5 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{12}F_4N_2O_7S$  (416,30)

C 37,51 H 2,91 F 18,25 N 6,73 O 26,90 S 7,70 Ber.

C 37,60 H 2,99 F 18,20 N 6,62 O - S 7,62 Gef.

### Beispiel 27

#### 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

##### a) 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäureethylester

## Beispiel 29

2- [N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino -2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

a) 2- 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino -2-(1-hydroxyethyl)-essigsäureester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,663 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,736 g (10 mmol) L-Threoninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.  
Ausbeute: 3,969 g (80,6 % der Theorie)

Analyse:  $C_{20}H_{20}F_4N_2O_6S$  (492,45)  
C 48,78 H 4,09 F 15,43 N 5,69 O 19,49 S 6,51 Ber.  
C 48,85 H 4,17 F 15,38 N 5,66 O - S 6,45 Gef.

b) 2- 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino -2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 4b werden 3,447 g (7 mmol) des unter Beispiel 29a hergestellten Esters mit 7,5 ml (15 mmol) 2N Bariumhydroxidlösung in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,581 g (79,4 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{18}H_{16}F_4N_2O_6S$  (464,39)  
C 46,56 H 3,47 F 16,36 N 6,03 O 20,67 S 6,90 Ber.  
C 46,60 H 3,52 F 16,30 N 6,00 O - S 6,83 Gef.

## Beispiel 30

2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

a) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäureester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,736 g (10 mmol) L-Threoninethylester, Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.  
Ausbeute: 3,881 g (78,8 % der Theorie)

Analyse:  $C_{20}H_{20}F_4N_2O_6S$  (492,45)  
C 48,78 H 4,09 F 15,43 N 5,69 O 19,49 S 6,51 Ber.  
C 48,76 H 4,14 F 15,40 N 5,73 O - S 6,47 Gef.

b) 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 4b werden 2,955 g (6 mmol) des unter Beispiel 30a hergestellten Esters mit 6,5 ml (13 mmol) 2N Bariumhydroxidlösung in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,143 g (76,9 % der Theorie) der Titelverbindung.

hergestellten Esters mit 7 ml (14 mmol) 2N Natronlauge in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,354 g (82.0 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{18}H_{14}F_4N_2O_7S$  (478,38)

C 45,19	H 2,95	F 15,88	N 5,86	O 23,41	S 6,70	Ber.
C 45,14	H 2,99	F 15,79	N 5,90	O -	S 6,59	Gef.

### Beispiel 33

3-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

a) 3-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3.633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1.536 g (10 mmol)  $\beta$ -Alaninethylester Hydrochlorid, 1.531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1.012 g (10 mmol) Triethylamin und 2.063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3.806 g (82,3 % der Theorie)

Analyse:  $C_{19}H_{18}F_4N_2O_5S$  (462,42)

C 49,35	H 3,92	F 16,43	N 6,06	O 17,30	S 6,93	Ber.
C 49,40	H 3,98	F 16,40	N 6,03	O -	S 6,88	Gef.

b) 3-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3.329 g (7,2 mmol) des unter Beispiel 33a hergestellten Esters mit 8 ml (16 mmol) 2N Natronlauge in 40 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2.527 g (80.8 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{17}H_{14}F_4N_2O_5S$  (434,37)

C 47,01	H 3,25	F 17,49	N 6,45	O 18,42	S 7,38	Ber.
C 46,95	H 3,31	F 17,43	N 6,50	O -	S 7,33	Gef.

### Beispiel 34

3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

a) 3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3.633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1.536 g (10 mmol)  $\beta$ -Alaninethylester Hydrochlorid, 1.531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1.012 g (10 mmol) Triethylamin und 2.063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3.733 g (81,6 % der Theorie)

Analyse:  $C_{19}H_{18}F_4N_2O_5S$  (462,42)

C 49,35	H 3,92	F 16,43	N 6,06	O 17,30	S 6,93	Ber.
C 49,31	H 3,97	F 16,39	N 6,10	O -	S 6,97	Gef.

b) 3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

## b) 3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-3-carboxy-propionsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,039 g (6 mmol) des unter Beispiel 36a hergestellten Esters mit 6,5 ml (13 mmol) 2N Natronlauge in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,265 g 78,9 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{18}H_{14}F_4N_2O_7S$  (478,38)

C 45,19 H 2,95 F 15,88 N 5,86 O 23,41 S 6,70 Ber.

C 45,31 H 3,08 F 15,74 N 5,91 O - S 6,58 Gef.

## Beispiel 37

## 3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

## a) 3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,536 g (10 mmol)  $\beta$ -Alaninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,635 g (78,6 % der Theorie)

Analyse:  $C_{19}H_{18}F_4N_2O_5S$  (462,42)

C 49,35 H 3,92 F 16,43 N 6,06 O 17,30 S 6,93 Ber.

C 49,48 H 3,98 F 16,37 N 6,12 O - S 6,85 Gef.

## b) 3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,405 g (5,2 mmol) des unter Beispiel 37a hergestellten Esters mit 6 ml (12 mmol) 2N Natronlauge in 25 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 1,843 g (81,6 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{17}H_{14}F_4N_2O_5S$  (434,37)

C 47,01 H 3,25 F 17,49 N 6,45 O 18,42 S 7,38 Ber.

C 47,08 H 3,31 F 17,49 N 6,40 O - S 7,31 Gef.

## Beispiel 38

## 3-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure

## a) 3-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylamino}-propionsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,663 g (10 mmol) 4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 1,536 g (10 mmol)  $\beta$ -Alaninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,57 g (77,2 % der Theorie)

Analyse:  $C_{19}H_{18}F_4N_2O_5S$  (462,42)

C 49,35 H 3,92 F 16,43 N 6,06 O 17,30 S 6,93 Ber.

C 49,27 H 3,96 F 16,36 N 6,11 O - S 6,84 Gef.

## b) 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3,10 g (5,8 mmol) des unter Beispiel 40a hergestellten Esters mit 7 ml (14 mmol) 2N Natronlauge in 30 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 2,203 g (79,4 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{18}H_{14}F_4N_2O_7S$  (478,38)

C 45,19 H 2,95 F 15,88 N 5,86 O 23,41 S 6,70 Ber.

C 45,27 H 3,02 F 15,79 N 5,90 O - S 6,73 Gef.

## Beispiel 41

## 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure

## a) 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure-diethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 2,257 g (10 mmol) Iminodiessigsäurediethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 4,217 g (78,9 % der Theorie)

Analyse:  $C_{22}H_{22}F_4N_2O_7S$  (534,48)

C 49,44 H 4,15 F 14,22 N 5,24 O 20,95 S 6,00 Ber.

C 49,52 H 4,21 F 14,16 N 5,28 O - S 5,89 Gef.

## b) 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,672 g (5 mmol) des unter Beispiel 41a hergestellten Esters mit 6 ml (12 mmol) 2N Natronlauge in 25 ml Dioxan verseift. Man arbeitet in analoger Weise auf und erhält 1,875 g (78,4 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{18}H_{14}F_4N_2O_7S$  (478,38)

C 45,19 H 2,95 F 15,88 N 5,86 O 23,41 S 6,70 Ber.

C 45,28 H 3,02 F 15,80 N 5,91 O - S 6,74 Gef.

## Beispiel 42

## 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure

## a) 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoylimino}-diessigsäure-diethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,633 g (10 mmol) 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure, 2,257 g (10 mmol) Iminodiessigsäurediethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 4,287 g (80,2 % der Theorie)



Ausbeute: 3.245 g (78.3 % der Theorie)

Analyse:  $C_{15}H_{18}F_4N_2O_5S$  (414,37)

C 43,48 H 4,38 F 18,34 N 6,76 O 19,31 S 7,74 Ber.

C 43,51 H 4,46 F 18,30 N 6,82 O - S 7,67 Gef.

b) 2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-2-methylelessigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 3.108 g (7.5 mmol) des unter Beispiel 44a hergestellten Esters mit 9 ml (18 mmol) 2N Natronlauge in 35 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 2b aufgearbeitet. Man erhält 2.24 g (77.3 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_5S$  (386,32)

C 40,42 H 3,65 F 19,67 N 7,25 O 20,71 S 8,30 Ber.

C 40,45 H 3,70 F 19,62 N 7,31 O - S 8,24 Gef.

Beispiel 45

2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

a) 2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäuremethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3.152 g (10 mmol) 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionsäure, 1.556 g (10 mmol) L-Serinmethylester Hydrochlorid, 1.531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1.012 g (10 mmol) Triethylamin und 2.063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3.372 g (81.0 % der Theorie)

Analyse:  $C_{14}H_{16}F_4N_2O_6S$  (416,35)

C 40,39 H 3,87 F 18,25 N 6,73 O 23,06 S 7,70 Ber.

C 40,30 H 4,01 F 18,20 N 6,67 O - S 7,63 Gef.

b) 2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-2-hydroxymethyl-essigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 4b werden 2.498 g (6 mmol) des unter Beispiel 45a hergestellten Esters mit 7 ml (14 mmol) 2N Bariumhydroxidlösung in 25 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 4b aufgearbeitet. Man erhält 1.912 g (79.2 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_6S$  (402,32)

C 38,81 H 3,51 F 18,89 N 6,96 O 23,86 S 7,97 Ber.

C 38,90 H 3,59 F 18,92 N 7,02 O - S 7,93 Gef.

Beispiel 46

2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-2-(1-hydroxyethyl)-essigsäure

## Beispiel 48

3-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-propionsäure

## a) 3-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-propionsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,152 g (10 mmol) 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionsäure, 1,536 g (10 mmol)  $\beta$ -Alaninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,282 g (79.2 % der Theorie)

Analyse:  $C_{15}H_{18}F_4N_2O_5S$  (414,37)

C 43,48	H 4,38	F 18,34	N 6,76	O 19,31	S 7,74	Ber.
---------	--------	---------	--------	---------	--------	------

C 43,44	H 4,47	F 18,38	N 6,70	O -	S 7,69	Gef.
---------	--------	---------	--------	-----	--------	------

## b) 3-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylamino}-propionsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,196 g (5,3 mmol) des unter Beispiel 48a hergestellten Esters mit 6 ml (12 mmol) 2N Natronlauge in 25 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 2b aufgearbeitet. Man erhält 1,609g(78,6 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_5S$  (386,32)

C 40,42	H 3,65	F 19,67	N 7,25	O 20,71	S 8,30	Ber.
---------	--------	---------	--------	---------	--------	------

C 40,40	H 3,71	F 19,70	N 7,20	O -	S 8,28	Gef.
---------	--------	---------	--------	-----	--------	------

pKa (37 °C): 6.91    ppm/pH: 5.21    LD<sub>50</sub> [mmol/kg], Maus: 4

## Beispiel 49

2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylimino}-diessigsäure

## a) 2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylimino}-diessigsäure-diethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,152 g (10 mmol) 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionsäure, 2,257 g (10 mmol) Iminodiessigsäurediethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenztriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 3,741 g (76.9 % der Theorie)

Analyse:  $C_{18}H_{22}F_4N_2O_7S$  (486,44)

C 44,45	H 4,56	F 15,62	N 5,76	O 23,02	S 6,59	Ber.
---------	--------	---------	--------	---------	--------	------

C 44,39	H 4,51	F 15,56	N 5,71	O -	S 6,52	Gef.
---------	--------	---------	--------	-----	--------	------

## b) 2-{3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionylimino}-diessigsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,432 g (5 mmol) des unter Beispiel 49a hergestellten Esters mit 8 ml (16 mmol) 2N Natronlauge in 30 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 2b aufgearbeitet. Man erhält 1,683 g (78.2 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{14}H_{14}F_4N_2O_7S$  (430,33)

C 39,08	H 3,28	F 17,66	N 6,51	O 26,03	S 7,45	Ber.
---------	--------	---------	--------	---------	--------	------

C 39,02	H 3,33	F 17,61	N 6,46	O -	S 7,51	Gef.
---------	--------	---------	--------	-----	--------	------

Analyse:  $C_{18}H_{16}F_4N_2O_6S$  (464,39)

C	46,56	H	3,47	F	16,36	N	6,03	O	20,07	S	6,90	Ber.
C	46,51	H	3,44	F	16,32	N	6,08	O	-	S	6,85	Gef.

#### Beispiel 52

3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoylmethyl]-benzoylamino}-propionsäure

a) 3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoylmethyl]-benzoylamino}-propionsäure-ethylester

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,773 g (10 mmol) 4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoylmethyl]-benzoesäure, 1,536 g (10 mmol)  $\beta$ -Alaninethylester Hydrochlorid, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert. Ausbeute: 3,187 g (76,9 % der Theorie)

Analyse:  $C_{15}H_{18}F_4N_2O_5S$  (414,37)

C	43,48	H	4,38	F	18,34	N	6,76	O	19,31	S	7,74	Ber.
C	43,52	H	4,44	F	18,30	N	6,72	O	-	S	7,70	Gef.

b) 3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoylmethyl]-benzoylamino}-propionsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2b werden 2,486 g (6 mmol) des unter Beispiel 52a hergestellten Esters mit 7 ml (14 mmol) 2N Natronlauge in 35 ml Dioxan verseift. Es wird in analoger Weise zu Beispiel 2b aufgearbeitet. Man erhält 1,806 g (77,9 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $C_{13}H_{14}F_4N_2O_5S$  (386,32)

C	40,42	H	3,65	F	19,67	N	7,25	O	20,71	S	8,30	Ber.
C	40,38	H	3,66	F	19,60	N	7,22	O	-	S	8,27	Gef.

#### Beispiel 53

2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetylamino}-ethansulfonsäure

Unter den Bedingungen des Beispiels 2a werden 3,012 g (10 mmol) 2-N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl-essigsäure, 1,252 g (10 mmol) 2-Aminoethansulfonsäure, 1,531 g (10 mmol) Hydroxybenzotriazol Hydrat, sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin und 2,063 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird in destilliertem Wasser gelöst, mit Essigester extrahiert und durch Behandeln mit saurem Kationenaustauscher in die freie Säure überführt. Man erhält die Titelverbindung durch Gefriertrocknung der wässrigen Lösung. Ausbeute: 2,952 g (72,3 % der Theorie)

Analyse:  $C_{11}H_{12}F_4N_2O_6S_2$  (408,35)

C	32,36	H	2,96	F	18,61	N	6,86	O	23,51	S	15,70	Ber.
C	32,28	H	3,04	F	18,55	N	6,82	O	-	S	15,68	Gef.

Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt wird. Nach Zugabe von 100 mg  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  wird mit Wasser p.i. auf 1000 ml aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und in Multivials und/oder Ampullen abgefüllt.

#### Darstellung der Ausgangsverbindungen:

##### 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionsäure

###### a) 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionsäuremethylester

In 100 ml Pyridin werden 8,96 g (50 mmol) 4-Fluor-2-trifluormethyl-anilin gelöst und in der Kälte unter Rühren mit 9,52 g (50 mmol) 3-Chlorsulfonylpropionsäure-methylester (98,6 %) versetzt. Man läßt 20 Minuten ruhen, erwärmt 4 Stunden auf 40 °C und zieht das Pyridin im Vakuum ab. Der Rückstand wird zwischen Dichlorethan und 4N Salzsäure verteilt. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Die Titelverbindung wird mit Essigester eluiert.

Ausbeute: 11,920 g (72,4 % der Theorie)

Analyse:  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_4\text{S}$  (329,27)

C	40,13	H	3,37	F	23,08	N	4,25	O	19,44	S	9,74	Ber.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	-------	---	------	------

C	40,22	H	3,44	F	23,03	N	4,21	O	-	S	9,70	Gef.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	---	---	------	------

###### b) 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-propionsäure

In 50 ml Dioxan werden 3,293 g (10 mmol) des unter a) hergestellten Esters gelöst und mit 10 ml (20 mmol) 2N Natronlauge versetzt. Man rührt bei 50 °C bis kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Lösung wird mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und im Vakuum zur Trockene eingengt. Man verteilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und angesäuertem Wasser. Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Man erhält so 2,572 g (81,6 % der Theorie) der Titelverbindung.

Analyse:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_4\text{S}$  (315,24)

C	38,10	H	2,88	F	24,11	N	4,44	O	20,30	S	10,17	Ber.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	-------	---	-------	------

C	38,15	H	2,95	F	24,03	N	4,48	O	-	S	10,09	Gef.
---	-------	---	------	---	-------	---	------	---	---	---	-------	------

##### 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

In 250 ml Dichlormethan werden 9,38 g (52,37 mmol) 4-Fluor-2-trifluormethyl-anilin und 6 ml (14,3 mmol) Pyridin vorgelegt. Man kühlt mit Eiswasser und gibt unter Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit 13,52 g (57,62 mmol) 2-Chlorsulfonyl-benzoesäuremethylester in kleinen Anteilen dazu. Man läßt über Nacht rühren, wäscht mit 2N Salzsäure und Wasser, trocknet die Dichlormethanolösung über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Essigester/Hexan kristallisiert. Die Titelverbindung schmilzt bei 143-45 °C.

Ausbeute: 10,28 g (52,0 % der Theorie)

##### 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäure

In 60 ml Dioxan werden 6,25 g (16,56 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester gelöst und mit 25 ml (50 mmol) 2N Natronlauge versetzt. Man erwärmt auf dem Wasserbad, bis kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Die Lösung wird dann im Vakuum zur Trockene eingengt, mit 2N Salzsäure versetzt und das ausgefallene Material wird in Essigester gelöst. Man trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, engt zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigester/Hexan. Die Titelverbindung schmilzt bei 148 °C.

Ausbeute: 5,45 g (90,5 % der Theorie)

##### 2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoesäuremethylester

Analyse :  $C_{16}H_{13}F_4NO_4S$  MG 391.34

berechnet : C 49.11 H 3.35 F 19.42 N 3.58 O 16.35 S 8.19%

gefunden : 49.39 3.23 19.67 3.66 8.15%

4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)sulfamoylmethyl]-benzoesäure

8.6g (21.98 mmol) 4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)sulfamoylmethyl]-benzoesäuremethylester werden in 150ml Dioxan gelöst, bzw. suspendiert. 25m (50 mmol) 2N Natronlauge hinzugefügt und 15 Minuten bei 60 °C gerührt. Die Lösung wird dann mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei die Säure als Feststoff ausfällt. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 50ml Essigester gelöst. Diese Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhält 7.35g (19.48 mmol) = 88.62% d. Th.

Analyse :  $C_{15}H_{11}F_4NO_4S$  MG 377.31

berechnet : C 47.75 H 2.94 F 20.14 N 3.71 O 16.96 S 8.5%

gefunden : 47.88 3.07 20.25 3.56 8.35%

2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)sulfamoyl]-essigsäuremethylester

5g (27.64 mmol) 4-Fluor-2-(trifluormethyl)-anilin werden in 25ml trockenem Pyridin gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Zur gekühlten Lösung tropft man unter Beibehaltung der Temperatur im Verlaufe von ca. 10 Minuten eine Lösung von 4.82g (27.4 mmol) Chlorsulfonylessigsäuremethylester in 20ml Dichlormethan. Anschließend wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit 100ml Dichlormethan verdünnt, das Pyridin mit 2N Salzsäure ausgeschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Diethylether/Hexan 1 : 1 kristallisiert. Man erhält 7.35g (23.32 mmol) = 84.35% d. Th. Kristallinat. Fp. 84-86 °C.

2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)sulfamoyl]-essigsäure

2.2g (6.98 mmol) 2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)sulfamoyl]-essigsäuremethylester werden in 20ml Dioxan gelöst, und die Lösung mit 10m (20 mmol) 2N Natronlauge versetzt. Es tritt eine leichte Erwärmung ein und die Verseifung ist nach 10 Minuten vollständig. Die Lösung wird mit 2N Salzsäure unter pH-Kontrolle neutralisiert und im Vakuum schonend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 30ml Essigester extrahiert, die Lösung einmal mit 10ml Wasser ausgeschüttet, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Man erhält 1.96g (6.51 mmol) = 93.2% d. Th.

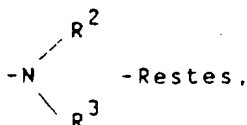
Analyse :  $C_9H_7F_4NO_4S$  MG 301.24

berechnet : C 35.89 H 2.34 F 25.23 N 4.65 O 21.25 S 10.64 %

gefunden : 36.05 2.36 25.45 4.66 10.79 %

4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)sulfamoyl]-benzoesäure

2.21g (10 mmol) 4-Chlorsulfonyl-benzoesäure werden in 30ml Dichlormethan unter Feuchtigkeitsausschluß suspendiert, die Suspension auf -5 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 1.79g (10 mmol) 4-Fluor-2-(trifluormethyl)-anilin und 1ml Pyridin in 20ml Dichlormethan zugetropft. Nach beendetem Eintropfen läßt man auf Raumtemperatur kommen und rührt 12 Stunden nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether extrahiert. Dieser Etherextrakt und das Filtrat werden zusammen



worin

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls durch 1 bis 5 Hydroxy- oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen oder eine Aryl- oder Aralkylgruppe, oder

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefelatom oder eine Carbonylgruppe enthaltenden gesättigten oder ungesättigten Fünf- oder Sechsering bedeuten.

steht.

3. 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetyl-amino}-essigsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetyl-amino}-essigsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetyl-amino}-2-hydroxymethyl-essigsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetyl-amino}-2-hydroxymethyl-essigsäure  
 3-{2[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetyl-amino}-3-carboxy-propionsäure  
 3-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-acetyl-amino}-3-carboxy-propionsäure  
 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-essigsäure  
 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-essigsäure  
 2-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-2-hydroxymethyl-essigsäure  
 2-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-2-hydroxymethyl-essigsäure  
 3-{4-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-3-carboxy-propionsäure  
 3-{4-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-3-carboxy-propionsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-essigsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-essigsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-2-hydroxymethyl-essigsäure  
 2-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-2-hydroxymethyl-essigsäure  
 3-{2-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-3-carboxy-propionsäure  
 3-{2-[N-(4-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-sulfamoyl]-benzoyl-amino}-3-carboxy-propionsäure
4. Diagnostische Mittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel 1, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

worin

$R^{2'}$  und  $R^{3'}$  die für  $R^2$  und  $R^3$  angegebene Bedeutung haben, wobei darin gegebenenfalls enthaltene Hydroxygruppen gegebenenfalls geschützt sind, umgesetzt und gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt.

8. Verfahren zur Herstellung der diagnostischen Mittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Benzolverbindung, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 25 0069

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A,P	EP-A-0 368 429 (SCHERING) -----		C 07 C 311/13 C 07 C 311/21 C 07 C 311/08 A 61 K 31/18
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C 07 C 311/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
Den Haag		13 Juni 91	
		Prüfer	
		ZAROKOSTAS K.	
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b>			
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet			
Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie			
A: technologischer Hintergrund			
O: nichtschriftliche Offenbarung			
P: Zwischenliteratur			
T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist			
D: in der Anmeldung angeführtes Dokument			
L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument			
&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			